

**Małgorzata Dybowska, Paweł Kuca, Witold Tomkowski**

Oddział Intensywnej Terapii Pneumonologiczno-Kardiologicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. W.Z. Tomkowski

## Profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów z chorobami płuc

### Thromboprophylaxis in patients with lung disease

Praca nie była finansowana

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 575–577**

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) nadal pod względem epidemiologicznym stanowi istotny problem. Na podstawie badania o akronimie VITAE szacuje się, że co roku w Europie z powodu ŻChZZ umiera ponad 370 000 osób [1].

Z uwagi na skalę problemu możliwość prewencji ŻChZZ jest niezwykle istotna. Wyniki badań jednoznacznie wykazują, że właściwie stosowana profilaktyka istotnie zmniejsza częstość epizodów zakrzepowo-zatorowych [2–6].

Choroby układu oddychania są jednym z uznanych czynników ryzyka rozwoju ŻChZZ. W przeprowadzonym w latach 90. XX wieku przez badaczy polskich retrospektywnym badaniu chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc leczonych na oddziale intensywnej terapii częstość zgonów z powodu zatoru tętnicy płucnej oceniono na 10,9% [7].

We wszystkich badaniach klinicznych poświęconych tematyce profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach niezabiegowych pacjenci z chorobami płuc stanowili znaczną grupę rekrutowanych chorych [2–6].

Wprowadzenie do terapii w latach 90. poprzedniego stulecia heparyn drobnocząsteczkowych zrewolucjonizowało zarówno profilaktykę, jak i leczenie ŻChZZ, a ich skuteczność w zapobieganiu ŻChZZ udowodniono w badaniach klinicznych.

W badaniu MEDANOX, w którym pacjenci z chorobami płuc stanowili 53,1%, udowodniono skuteczność enoksaparyny w dawce 40 mg na dobę, stwierdzając mniejszą częstość epizodów ŻChZZ w grupie chorych otrzymujących enoksaparynę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (5,5% v. 14,9%) [2].

W badaniu PRINCE porównującym skuteczność i bezpieczeństwo enoksaparyny stosowanej 1 raz dziennie w dawce 40 mg w porównaniu z zastosowaniem heparyny niefrakcjonowanej podskórnie w dawce 5000 j. 3 razy dziennie w profilaktyce ŻChZZ u pacjentów z niewydolnością serca lub z ciężkimi chorobami układu oddechowego wykazano, że w grupie otrzymującej enoksaparynę wystąpiło mniej epizodów zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z chorymi otrzymującymi heparynę niefrakcjonowaną (8,4% v. 10,4%) . Pacjenci z chorobami układu oddechowego stanowili 50% zrekrutowanych chorych [3].

W badaniu PREVENT, w którym zastosowano dalteparynę w dawce 5000 j.m. częstość epizodów ŻChZZ również była znamiennej mniejsza w grupie otrzymującej profilaktykę niż w grupie otrzymującej placebo (2,77% v. 4,96%). W badaniu tym uczestniczyło 30,4% chorych z ostrą niewydolnością oddychania i 9,5% chorych z przewlekłą niewydolnością oddychania [4].

Skuteczność nadroparyny w pierwotnej profilaktyce przeciwzakrzepowej potwierdzono

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Małgorzata Dybowska, Oddział Intensywnej Terapii Pneumonologiczno-Kardiologicznej IGIChP, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: 22 43 12 174, faks: 22 43 12 422, e-mail: [dybowska@mp.pl](mailto:dybowska@mp.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.04.2013 r.  
Copyright © 2013 PTChP  
ISSN 0867–7077

wśród pacjentów z zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc wymagających leczenia wentylacją mechaniczną. Dawkę leku zróżnicowano w zależności od wagi chorego. Pacjenci o masie ciała 45–70 kg otrzymywali 0,4 ml nadroparyny, a u chorych ważących 71–110 kg stosowano dawkę 0,6 ml [5]. Wykazano, że stosowanie nadroparyny zmniejsza istotnie częstość występowania epizodów ŻChZZ w porównaniu z placebo (15,5% v. 28,2%).

Wyniki badania ARTEMIS pozwoliły na dodanie do arsenału leków stosowanych w prewencji ŻChZZ pentasacharydu-fondaparynuksu, wykazując że stosowanie leku w dawce 2,5 mg 1 raz dziennie w porównaniu z placebo zmniejsza istotnie częstość epizodów ŻChZZ (5,6% v. 10,5%) [6].

Wszystkie wymienione powyżej leki stosowane w profilaktyce przeciwzakrzepowej charakteryzuje udowodniona skuteczność i bezpieczeństwo. Jednak wszystkie wiążą się z niedogodnością, jaką jest konieczność wykonywania podskórnych iniekcji.

Od wielu lat trwają badania nad nowymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Niektóre z nich są już stosowane w profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentów poddawanych zabiegom ortopedycznym, a także w leczeniu ŻChZZ.

Duże nadzieje wiązano również z możliwością skutecznej i bezpiecznej profilaktyki z zastosowaniem nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych u pacjentów na oddziałach niezabiegowych.

Niestety, wyniki dotychczas przeprowadzonych badań w tej grupie chorych nie są zachęcające.

Opublikowane wyniki badania o akronimie ADOPT, w którym porównywano skuteczność doustnego inhibitora aktywnego czynnika X apiksabanu w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie v. enoksaparyna rozczarowały badaczy zwiększoną częstością powikłań krwotocznych w grupie leczonej apiksabanem w porównaniu z enoksaparyną (0,47% v. 0,19%) [8].

Wyniki badania MAGELLAN z kolejnym bezpośrednim doustnym inhibitorem aktywnego czynnika X-rywaroksabanem, stosowanym w dawce 10 mg raz dziennie, również wykazały zwiększoną częstość powikłań krwotocznych w grupie leczonej rivaroksabanem w porównaniu z enoksaparyną podawaną w dawce 40 mg 1 × dziennie [9].

Należy jednak zaznaczyć, że w obu badaniach z nowymi doustnymi bezpośrednimi inhibitorami aktywnego czynnika X, enoksaparynę stosowano

przez  $10 \pm 4$  dni a rivaroksaban lub apiksaban przez  $35 \pm 4$  dni. Jednak zwiększenie częstości powikłań krwotocznych obserwowano zarówno w okresie przedłużonej profilaktyki doustnymi inhibitorami jak i w okresie pierwszych  $10 \pm 4$  dni.

Balansowanie pomiędzy indywidualnym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, a możliwymi powikłaniami krwotocznymi znalazło swoje odzwierciedlenie w opublikowanych na łamach CHEST najnowszych zaleceniach ACCP, w świetle których profilaktykę przeciwzakrzepową powinno się zastosować u wszystkich chorych z grupy podwyższonego ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych, a rodzaj profilaktyki powinien uwzględniać indywidualne ryzyko powikłań krwotocznych [10].

Do czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ u pacjentów hospitalizowanych w oddziałach zachowawczych zalicza się: aktywną chorobę nowotworową, przebyty epizod ŻChZZ, ograniczoną zdolność poruszania się, potwierdzoną trombofiliją, niedawny (< 1 miesiąca) uraz i/lub zabieg operacyjny, wiek  $\geq 70$ . rż., niewydolność serca i/lub oddychania, ostry zawał serca, udar niedokrwienny mózgu, ostrą infekcję, obecność choroby reumatycznej, otyłość (BMI [*body mass index*]  $\geq 30$ ) oraz stosowanie terapii hormonalnej [10].

Natomiast wśród czynników zwiększających ryzyko powikłań krwotocznych wymienia się: czynne owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy, krwawienie w okresie 3 miesięcy poprzedzających hospitalizację, małopłytkowość  $< 50\ 000/\mu\text{l}$ , wiek  $\geq 85$  lat, niewydolność wątroby (INR [*international normalized ratio*]  $> 1,5$ ), ciężką niewydolność nerek (GRF [*glomerular filtration rate*]  $< 30\ \text{ml/min/m}^2$ ), ale także aktywny proces nowotworowy, hospitalizację w oddziale intensywnej terapii, chorobę reumatyczną i płeć męską [10].

Zastosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz), niskich dawek heparyny niefrakcjonowanej (HNF) podawanej w iniekcjach podskórnych dwa lub trzy razy dziennie albo fondaparynuksu, autorzy wytycznych ACCP zalecają u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (zalecenie klasy 1B) [10].

Jeśli ryzyko powikłań krwotocznych zostanie ocenione jako wysokie lub też gdy chory ma objawy krwawienia, sugerowane jest stosowanie metod mechanicznych z użyciem pończoch o stopniowanym ucisku (2C) lub też przerywanej pneumatycznej kompresji (2C) [10]. Jeśli zagrożenie powikłaniami krwotocznymi zmniejszy

się, przy utrzymującym się zwiększonym ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych, autorzy zalecają zastąpienie profilaktyki opartej na metodach mechanicznych, farmakoterapią (2B) [10].

Należy podkreślić, że wskazania do stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej są ściśle zdefiniowane. Niestety, praktyka kliniczna nie pokrywa się z zaleceniami, czego smutnym dowodem są wyniki badania o akronimie ENDORSE, w świetle którego w Polsce jedynie 35% pacjentów internistycznych, którzy powinni otrzymać profilaktykę przeciwzakrzepową, rzeczywiście ją otrzymało [11, 12]. Lepiej wypadły oddziały zabiegowe, gdzie profilaktykę zastosowano u 66% chorych [11, 12].

Przedstawione dane można też zinterpretować następująco: prawie 2/3 chorych internistycznych i 1/3 chorych chirurgicznych nie otrzymała właściwej profilaktyki i była narażona na groźne powikłania, w tym zgon z powodu zatoru tętnicy płucnej.

Nasuwa się oczywiste pytanie: czy to wynik powszechnego lekceważenia obowiązujących zaleceń, czy raczej brak świadomości zagrożeń wynikających z rozwoju ŻChZZ?

W przeprowadzonym w Polsce badaniu o akronimie AVTERS oceniającym wpływ zwiększonej świadomości zagrożeń wynikających z ŻChZZ na częstość rozpoznanych epizodów zakrzepicy żył głębokich wykazano, że w populacji, w której przeprowadzono kampanię informacyjną zarówno wśród pacjentów, jak i w środowisku medycznym, częstość rozpoznanych epizodów zakrzepnicy żył głębokich była ponad 3-krotnie większa w porównaniu z populacją, w której nie podjęto działań edukacyjnych [13].

Być może zatem ten kierunek działań poprawi skuteczność w prewencji ŻChZZ, aby słynne: „lepiej zapobiegać niż leczyć” nie było tylko sloganem.

Czego również nam wszystkim, jako potencjalnym pacjentom, należy życzyć.

## Konflikt interesów

Autorzy brali udział w badaniach klinicznych z fondaparynuksem, rywaroksabanem i apiksabanem.

## Piśmiennictwo:

1. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. i wsp. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE): Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 756–764.
2. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S. i wsp. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2003; 14: 341–346.
3. Kleber F.X., Witt C., Vogel G., Koppenhagen K., Schomaker U., Flosbach C.W.; THE-PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am. Heart J.* 2003; 145: 614–621.
4. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G. i wsp. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004; 110: 874–879.
5. Fraisse F., Holzapfel L., Couland J.M. i wsp. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1109–1114.
6. Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S. i wsp. ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patient: randomized placebo controlled trial. *Br. Med. J.* 2006; 332: 325–329.
7. Filipecki S., Kober J., Kamiński D., Tomkowski W. Pulmonary thromboembolism. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 5, 492–493.
8. Cohen A.T., Spiro T.E., Büller H.R. i wsp.; MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 513–523.
9. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K. i wsp. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2167–2177.
10. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., i wsp. Prevention of VTE in nonsurgical patients. *Chest.* 2012; 141 (supl. 2): e195S–e226S.
11. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. i wsp. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008; 371: 387–395.
12. Musiał J., Sydor W.J. i wsp. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in acute hospital care setting—results of the ENDORSE study in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 555–561.
13. Tomkowski W.Z., Dybowska M., Kuca P. i wsp. Effect of public awareness campaign on the incidence of symptomatic objectively confirmed deep vein thrombosis: a controlled study. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10: 2287–2290.